

**ETOMIDATE IM PLASMA:
NACHWEIS, PLASMASPIEGEL UND KINETIK**

Bernd Löffler

1977

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Anaesthesie-Abteilung

(Leitung: Prof. Dr. A. Doenicke)

ETOMIDATE IM PLASMA: NACHWEIS,
PLASMASPIEGEL UND KINETIK

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernd Löffler

aus

München

München 1977

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Referent: Prof. Dr. A. Doenicke

Koreferent: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 5. 1977



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Versuchsanordnung	2
2.1. Versuchspersonen	2
2.2. Versuchsreihen	2
2.3. Praemedikation	3
2.4. Blutentnahme	3
2.5. gleichzeitige Untersuchungen	3
3. Materialien	5
3.1. Reagenzien	5
3.2. Geräte	5
3.3. Gaschromatographische Ausrüstung	6
4. Extraktion	7
5. Bestimmung und Berechnung	8
5.1. Gewicht Etomidate	8
5.2. Response factor	8
5.3. Innerer Standard nach Extraktion zugegeben	9
5.4. Genauigkeit	9
5.5. Statistik	10
6. Ergebnisse	11
6.1. Plasmakonzentrationen nach 10 sec. und 60 sec. Injektion	11
6.2. Plasmakonzentrationen nach zweimaliger Nach- injektion und Tropfinfusion	11
6.3. Plasmakonzentrationen nach steigender Konzentration	12
7. Pharmakokinetik	14
7.1. Pharmakokinetische Vorbemerkungen	14
7.1. a) Diffusionsgleichgewicht	14
b) Eliminationskonstante k	14

7.1.	c) Eliminationshalbwertszeit $t_{0,5}$	15
	d) Fiktive Ausgangskonzentration y_0	15
	e) Verteilungsvolumen und Distributionskoeffizient	17
	f) Totale Clearance	17
7.2.	Ergebnisse	18
7.3.	Pharmakokinetisches Modell	19
7.3.1.	Ergebnisse	20
7.3.2.	Gesamtgleichung	21
8.	Diskussion	23
8.1.	Eliminationsgeschwindigkeit von Etomidate im Vergleich zu Propandid	23
8.2.	Akute Toleranz von Etomidate	23
8.3.	Narkoseverlängerung durch Nachinjek- tionen und Tropfinfusion	25
8.4.	Sonderfall mit hohem Plasmaspiegel	26
8.5.	Standardabweichungen der 1. min. Werte bei 10 und 60 sec. Injektionen	26
8.6.	Kinetik von Etomidate	27
8.6.1.	Pharmakokinetische Modelle	27
8.6.2.	Verteilungsvolumen V	27
8.6.3.	Plasmadistributionskoeffizient	28
9.	Zusammenfassung	29
10.	Literatur	30
11.	Tabellen der Meßwerte	34

1. Einleitung

Etomidate hat sich in 4jähriger klinischer Praxis anhand klinisch experimenteller Untersuchungen mittels EEG-Kontrollen als ein kurzwirkendes i.v. Hypnotikum erwiesen (3, 5). Frühere Untersuchungen ergaben, daß die Kreislaufnebenwirkungen im Vergleich zu anderen i.v. - Anaesthetika gering sind, daß Etomidate keinen Einfluß auf die Hämodynamik und den myokardialen Sauerstoffverbrauch hat und auch die Leberatmung nicht vermindert wird (3, 6, 7, 9).

Eine Histaminfreisetzung durch Etomidate konnte weder aus klinischen Beobachtungen geschlossen noch durch biochemische Untersuchungen nachgewiesen werden (8). Diese Eigenschaften sowie seine große therapeutische Breite und seine rasche Metabolisierung lassen Etomidate als Mittel der Wahl zur Narkoseeinleitung bei Risikopatienten erscheinen (4, 10).

Die Möglichkeit, durch wiederholte Nachinjektionen von Etomidate die Narkosedauer zu verlängern, war schon lange bekannt und durch EEG-Untersuchungen bestätigt, doch fehlten genauere Informationen über die dabei auftretenden Plasmaspiegel von Etomidate und über die Pharmakokinetik.

Im Dezember 1974 wurde von Wynants und Mitarbeitern eine Methode veröffentlicht, die es ermöglicht, unmarkiertes Etomidate im menschlichen Plasma nachzuweisen (13).

Mit dieser Methode, die aus der Extraktion von Etomidate aus dem Plasma und dem anschließenden gaschromatographischen Nachweis besteht, sollten die Plasmaspiegel von Etomidate bei schneller und langsamer Injektion, nach Nachinjektionen, Tropfinfusionen sowie bei ansteigenden Dosierungen ermittelt werden. Aus den resultierenden Plasmaspiegel-Zeit Diagrammen werden neue Informationen über die Pharmakokinetik von Etomidate gewonnen und die wichtigsten pharmakokinetischen Größen berechnet.

2. Versuchsanordnung

2.1. Versuchspersonen

Es stellten sich 15 männliche, gesunde Studenten im Alter von 20-30 Jahren für insgesamt 36 Narkosen zur Verfügung. Durch eine kurze anamnestische und klinische Untersuchung wurde das Vorliegen gesundheitlicher Schäden ausgeschlossen.

2.2. Versuchsreihen

Die erste Gruppe, bestehend aus 6 Personen, erhielt im Abstand von etwa zwei Wochen jeweils 0,3 mg Etomidate/kg KG beim ersten Mal in 10 sec., beim zweiten Mal innerhalb 60 sec. i. v. appliziert.

Bei der zweiten Gruppe, auch 6 Personen umfassend, sollte die Möglichkeit einer Narkoseverlängerung durch Nachinjektionen bzw. Tropfinfusion von Etomidate untersucht werden. Diese Versuchspersonen bekamen nach der ersten, 60 sec. dauernden Injektion von 0,3 mg Etomidate/kg KG in der 5. und 12. Min. nach Injektionsende jeweils 0,15 mg Etomidate/kg KG in 60 sec. nachinjiziert.

Bei einer zweiten Narkose wurde dann den Probanden statt den zwei Nachinjektionen die gleiche Menge an Etomidate (0,3 mg pro kg KG) in 250 ml Glukose als Tropfinfusion ab der 5. bis zur 14. Min. gegeben.

Die dritte Gruppe umfaßte 3 Personen, die je 4 Narkosen erhielten: Etomidate wurde hier in Konzentrationen von 0,1; 0,2; 0,3 und 0,4 mg/kg KG gegeben.

Neben der Dosis-Wirkungs Relation interessierte uns vor allem der eventuelle Nachweis einer akuten Toleranz (1, 15, 16, 17), d.h. daß mit steigender Narkotikumdosierung Versuchspersonen unter gleichfalls höheren Plasmaspiegeln aufwachen.

2.3. Praemedikation

Die Praemedikation war bei allen Versuchen gleich:

- 15 Minuten vor Injektionsbeginn 0,5 mg Atropin;
- 10 Minuten vor Injektionsbeginn 0,05 mg Diazepam/kgKG;
- 5 Minuten vor Injektionsbeginn 0,1 mg Fentanyl.

2.4. Blutentnahme

Den Probanden wurde an beiden Armen in die v. mediana cubiti eine Verweilkanüle (Braunüle) gelegt, auf der einen Seite zur Pharmakaapplikation, auf der anderen zur Blutentnahme. Diese erfolgte zu vorher festgesetzten Zeiten:

Bei den Narkosen mit einmaliger Injektion in der 1., 2., 4., 8., 16. und 32. Minute nach Injektionsende; bei den Nachinjektionen und Tropfinfusionen in der 1., 2., 4., 7., 9., 12., 14., 20., 28., 44. und 60. Minute nach Injektionsende.

Der Leerwert (vor der Praemedikation) durchlief mit den anderen Proben die komplette Extraktion, um bei der späteren gaschromatographischen Bestimmung evtl. Interferenzen durch Verunreinigungen ausschließen zu können.

Es wurden jeweils 8 ml Blut abgenommen und in gekühlte, vorher mit 1 ml Natriumcitrat zur Plasmagewinnung und mit 0,1 ml Kaliumfluorid zur Esterasenhemmung beschickte Reagenzgläser gegeben.

2.5. Gleichzeitig stattfindende Untersuchungen

Ab der Praemedikation wurde fortlaufend EEG, EKG und Blutdruck unblutig nach Riva Rocci, kontrolliert. Das EEG zeichnete ein 12-Kanalgerät der Firma Hellige auf.

Die Auswertung der EEG-Kurven wurde nach früher beschriebener Methode (5) visuell vorgenommen, die Schlaftiefe geschätzt und in ein Hypnogramm eingetragen. In Verbindung mit dem Plasmaspiegel interessierten folgende Größen:

Latenzzeit:

Zeit zwischen Injektionsbeginn und ersten EEG-Veränderungen.

Ende der max. Wirkzeit (EMW):

Überschreitung des Schlaftiefenniveaus, das noch zu operativen Zwecken genutzt werden kann.

Wirkungsende (WE):

Zeitpunkt der Rückkehr zu leichten Schlafstadien oder Erwachen des Patienten.

Der gesamte Komplex der EEG Befunde war Thema einer weiteren Dissertation.

3. Materialien

3.1. Reagenzien:

Etomidate-Base oder Etomidate-Sulfat $\geq 99,5 \%$
(100 g Etomidate-Base $\hat{=}$ 140,15 g Etomidate-Sulfat)
Propoxate = Innerer Standard $\geq 99,5 \%$
= Propyl-1- (alpha-methyl-benzyl) imidazol-1-5-carboxylat, verwendbar als Propoxate-Base oder Propoxate-Hydrochlorid, dabei entsprechen 100 g Base 114 g HCL.

Hexan : Spectralphotometrisch rein
Dichlormethan: P.A. Qualität
Schwefelsäure: 0,5 N
Ammoniak : P.A. Qualität, 25 % Lösung
Stickstoff : gereinigt und getrocknet $\geq 99,995 \%$
Äthanol : P.A. Qualität
Wasserstoff: : gereinigt und getrocknet $\geq 99,94 \%$
Luft : gereinigt und getrocknet, frei von Verschmutzung oder Öl.

3.2. Geräte

Zentrifuge : mindestens 3000 U/min.
Vortex-Mischer : Heidolph Reax 1 od. ähnl.
Reagenzglasdreher: Heidolph Reax 2 od. ähnl.
Dispensor : 1-10 ml, Brand DP15H od. ähnl.
Pasteur Pipetten
Pipetten mit 0,1, 0,2, 1, 2,5 und 5 ml
Glasreagenzgläser mit Stöpsel

3.3. Gaschromatographische Ausrüstung

Gaschromatograph	:	Varian 2140 od. entsprechend
Säule	:	1m U-Glasrohr, 3 mm Innendurchmesser, 6 mm Außendurchmesser
Säulenfüllung	:	3 % OV-17 auf Supelcoport 80/100 mesh.
Detektor	:	AFID mit Rubidiumsulfat-Flammeneinsatz
Durchflußmengen	:	H ₂ : 35 ml/min. Luft: 230 ml/min. N ₂ : 25 ml/min.
Background current	:	max. 80-100 % bei $32 \times 10^{-12} \frac{\text{A}}{\text{mV}}$
Strommessung	:	Bereich $10^{-12} \frac{\text{A}}{\text{mV}}$ Attenuator: 4 - 8
Temperaturen	:	Injektor, Detektor: 230°C Säule, Ofen: 200°C isotherm
Schreiber	:	Varian A 25 od. ähnl. Spannung 1 mV Papiergeschwindigkeit: 1 cm/sec.
Computer	:	Peakflächenmessungen und Berechnungen durch Varian 620 L 16 K core memory und 120 K drum

4. Extraktion

- a) Die Blutproben werden bei 3000 U/min. 10 Minuten zentrifugiert, vom erhaltenen Plasma werden 3 ml abpipettiert.
- b) Die 3 ml Plasma werden mit 100 µl einer 10ng/µl Propoxate-Lösung versetzt.
- c) Das Plasma wird zweimal mit 4 ml einer Hexan/Äther Mischung (9:1, v:v) durch Drehen (5 Minuten) und anschließendem Zentrifugieren (5 min. bei 3000 U/min) extrahiert.
- d) Der Hexan/Äther Überstand wird zu 3 ml 0,5 N H_2SO_4 gegeben, 10 min geschüttelt und danach 3 min. zentrifugiert.
- e) Die Hexan/Äther Phase wird verworfen, der wässrige Teil mit 4 ml Hexan/Äther geschüttelt (Vortex) und 5 Minuten zentrifugiert.
- f) Die Hexan/Äther Phase wird verworfen, der H_2SO_4 Anteil mit einigen Tropfen Ammoniak alkalisiert.
- g) Dazu werden 3 ml Dichlormethan gegeben, nach Schütteln (Vortex) und 3 min. Zentrifugieren wird Dichlormethan abpipettiert und über einen Wattebausch in ein neues Reagenzglas gefiltert.
- h) Dieses Filtrat wird unter einem leichten Stickstoffstrom im Wasserbad bei 40°C getrocknet.

Alle Reagenzgläser sind vorher mit dem jeweiligen Lösungsmittel zu spülen.

Dieses geschilderte Verfahren hat sich als einfach und schnell durchführbar erwiesen. Lediglich beim Trocknen des Lösungsmittels (Pos. h der Extraktion) sind Temperaturen über 40°C zu vermeiden, da der Schmelzpunkt von Etomidate-Base relativ niedrig liegt.

5. Bestimmung und Berechnung

5.1. Menge Etomidate

Die getrockneten Proben werden mit 100 µl Äthanol gelöst, davon werden zweimal je 1 µl in den Gaschromatographen eingespritzt.

Zuerst erscheint im Chromatogramm der Peak des Lösungsmittels, danach folgt mit einer Retentionszeit von 150 sec. der Peak von Etomidate und nach weiteren 50 sec. der Peak des Inneren Standards.

Der Gesamtbetrag von Etomidate berechnet sich folgendermaßen:

$$\mu\text{g Etomidate} = \frac{\text{Peakfläche Eto.}}{\text{Peakfläche I.S.}} \times \text{Konz. I. S.} \times \text{RF} \times \text{ml Äthanol}$$

RF = Response factor von Etomidate, bezogen auf Propoxate = 1

Konz. I.S. = 10 ng/µl

ml Äthanol = 0,1

Da die Gesamtmenge an Etomidate aus 3 ml Plasma extrahiert wurde, erhält man nach Division durch 3 die Menge in µg/ml.

5.2. Response factor von Etomidate

Da Propoxate um eine CH₃ Gruppe schwerer als Etomidate ist, durchwandert es die Säule des Gaschromatographen langsamer und erscheint daher im Chromatogramm später. Spritzt man in den Gaschromatographen Testlösungen mit gleichen Mengen Etomidate und Propoxate ein, so sind die Peakflächen um den Response factor verschieden groß, daraus läßt sich nach folgender Formel der RF berechnen:

$$RF = \frac{\frac{\text{Fläche I. S.}}{\text{Fläche Eto.}}}{\frac{\text{Gewicht I. S.}}{\text{Gewicht Eto.}}} = \frac{\text{Fläche I. S.} \times \text{Gewicht Eto.}}{\text{Fläche Eto.} \times \text{Gewicht I. S.}}$$

Da der Response factor von der Länge der Säule und vom Detektor des Gaschromatographen abhängig ist, wird er am besten mit einer Testlösung, die 10 ng Etomidate und 10 ng Propoxate enthält, experimentell bestimmt. Der RF sollte kleiner 1 sein, in unserem Fall lag er zwischen 0,79 und 0,9.

5.3. Innerer Standard nach der Extraktion zugegeben:

Nach Wynants⁴ et al. werden bei Konzentrationen von 0,3 µg Etomidate pro ml Plasma mit dem oben beschriebenen Verfahren 74 %, bei Konzentrationen von 0,019 µg/ml noch 68,4 % der ursprünglichen Menge gefunden (13), im Gegensatz dazu liegen die gemessenen Werte bei radioaktiv markierten Etomidate bei 90 % (11). Gibt man nun den Inneren Standard nach der Extraktion zu, müssen die gaschromatographisch erhaltenen Werte von Etomidate noch mit dem recovery factor von 1,35 multipliziert werden. Dieser Faktor hängt außerdem noch von der Güte der Extraktion ab, kann also sogar von Probe zu Probe differieren. Weiterhin wird er von der Detektoreinstellung und von den jeweiligen Arbeitsbedingungen der Säule beeinflusst. Deshalb wird unbedingt empfohlen, bei diesem Verfahren den Inneren Standard vor der Extraktion zuzugeben, dadurch kann bei der Berechnung auf den recovery factor verzichtet werden.

5.4. Genauigkeit

Bei niedrigen Plasmaspiegeln (0,1 - 0,01 µg/ml) ist die Genauigkeit, da hier auch die Nachweisgrenze des Gaschromatographen liegt, geringer als bei Plasmaspiegeln über 0,1 µg/ml. Die Genauigkeit liegt bei den niedrigen Plasmaspiegeln über 80 %, bei

den höheren sogar über 95 %.

Wegen der extrem hohen Empfindlichkeit des AFID-Detektors auf Veränderungen im Gasstrom oder Gasdruck wird ein absolut konstanter Gasfluß benötigt.

Da außerdem der Detektor sehr empfindlich auf Stickstoff enthaltende organische Moleküle ist, sollen alle Lösungsmittel, die in der Extraktion verwendet werden, vorher mit der höchsten Empfindlichkeit im Gaschromatographen geprüft werden. Nur mit sehr reinen Lösungsmitteln kann die Nachweisgrenze für Etomidate von 0,01 µg/ml erreicht werden.

5.5. Statistik

Die statistische Auswertung wurde nach dem Student-T-Test vorgenommen. Der Wert für T ergibt sich aus der Formel:

$$T = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{S_D} ; \quad S_D = \sqrt{\frac{S^2 \cdot x \cdot x'}{N_1} + \frac{S'^2 \cdot x \cdot x'}{N_2}} ;$$

$$S^2_{xx'} = \sqrt{\frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) \times S(x'^2) - x'S(x')}{N_1 + N_2 - 2}}$$

und wurde mit Hilfe eines Taschenrechners (Hewlett Packard 45) berechnet. Es wurden $N_1 + N_2 - 2$ Freiheitsgrade zugrunde gelegt und die Null-Hypothese auf dem 10 % bzw. 5, 2, 1 und 0,1 % Niveau abgelehnt (25).

6. Ergebnisse

6.1. Plasmakonzentrationen von Etomidate nach 10 und 60 sec. dauernder Injektion:

In der 1. Minute nach Injektionsende ergeben sich bei der kurzen Injektion ein maximaler Plasmaspiegel von 1,59 (0,48-2,67) $\mu\text{g/ml}$, bei der langsamen Injektion $1,30 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$. Schon in der 2. Minute nach Injektionsende fallen bei beiden Injektionsarten die Plasmaspiegel auf etwa 0,6 $\mu\text{g/ml}$ ab. Diese schnelle Abnahme der Plasmakonzentration hält bis etwa zur 8. Minute an, hier sind nur noch etwa 0,09 $\mu\text{g/ml}$ nachweisbar. Bis zum letzten Meßwert in der 32. Minute nimmt der Plasmaspiegel wesentlich langsamer ab, so sind hier bei beiden Applikationsarten noch etwa 0,075 $\mu\text{g/ml}$ vorhanden.

Das durchschnittliche Ende der maximalen Wirkzeit lag nach dem EEG bei der 10 sec. dauernden Injektion bei $427 \pm 85 \text{ sec.}$, bei der 60 sec. Injektion bei $440 \pm 112 "$, die mittlere Aufwachzeit betrug bei der kurzen Injektionszeit $770 \pm 218 "$, bei der langsamen Injektion $700 \pm 185 "$. Die mittleren Plasmaspiegel von Etomidate lagen am Ende der maximalen Wirkzeit bei beiden Injektionsarten um 0,14 $\mu\text{g/ml}$, am Wirkungsende um 0,11 $\mu\text{g/ml}$.

6.2. Plasmakonzentrationen von Etomidate nach zweimaliger Nachinjektion von je 0,15 mg/kg KG und nach 0,3 mg/kg KG Etomidate als Tropfinfusion:

Bis zur 4. Minute fanden sich bei beiden Versuchsreihen die gleichen starken initialen Abfälle der Plasmakonzentrationen wie bei den beschriebenen Versuchen (6.1.).

Nach der ersten Nachinjektion von der 5. bis zur 6. Minute erreicht der Plasmaspiegel in der 7. Minute mit $0,75 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ die Höhe des Zweiminutenwertes, fällt dann bis zur 4. Minute wieder genauso steil ab wie nach Injektionsbeginn, um dann nach der 2. Nachinjektion (von der 12. bis zur 13. Min.) in der 14. Minute

mit $1,33 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ auf 69 % des 1. Minutenwertes zu steigen. Wieder fällt der Plasmaspiegel schnell ab, doch ergibt sich in der 7. Minute nach der 2. Nachinjektion (= 21 Minuten nach Versuchsbeginn) ein Plasmaspiegel von $0,23 \pm 0,023 \mu\text{g/ml}$, der signifikant höher ($p < 0,001$) liegt als bei der einmaligen Injektion, bei der in der 8. Minute nach Injektionsende nur noch $0,13 \pm 0,03 \mu\text{g/ml}$ Etomidate gefunden werden. Ab der 15. Minute nach der 2. Nachinjektion nähern sich die Plasmakonzentrationen wieder denen der einmaligen Injektion, zwar liegt der Mittelwert in der 15. Min. nach der letzten Nachinjektion mit $0,14 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ höher als in der 16. Min. bei der einmaligen Injektion mit $0,1 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$, doch aufgrund der Wahrscheinlichkeit von $p < 0,2$ kann dies rein zufälliger Natur sein.

Diese ansteigenden und abfallenden Konzentrationsspiegel kommen auch in den EEG Kurven zum Ausdruck: Bei jeder Nachinjektion tritt eine deutliche Vertiefung der Narkose ein. Ab der 22. Min. kommt es in den ausklingenden Narkosestadien zu starken Streuungen, die einen verhältnismäßig tiefen postnarkotischen Schlaf aufweisen, der bis zur 45. Min. anhält.

Im Gegensatz zu den beiden Konzentrationsspitzen bei den Nachinjektionen ergibt sich bei der Tropfinfusion ein kontinuierliches Ansteigen des Plasmaspiegels von $0,34 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$ zu Beginn der Infusion bis zum Maximum von $0,54 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$ bei Beendigung der Infusion in der 14. Min.. Ab der 20. Min. laufen die Plasmaspiegel von Tropfinfusion und die der Nachinjektionen bis zur 40. Min. etwa parallel.

Danach nehmen die Konzentrationen der Tropfinfusion schneller als die der Nachinjektion ab; auch trat das Ende der maximalen Wirkzeit, laut EEG, 3 Min. früher als nach den Nachinjektionen ein, während die Probanden 8 Min. früher aufwachten.

6.3. Plasmakonzentrationen, Narkosetiefe und -dauer nach Etomidate $0,1 \text{ mg/kg KG}$ in steigender Dosierung bis $0,4 \text{ mg/kg KG}$.

Entsprechend der steigenden Dosierung liegen die Konzentrationskurven annähernd parallel übereinander. Im EEG verschiebt sich

das Wirkungsende von 539 ± 262 sec. nach $0,1$ mg/kg KG auf 1170 ± 277 sec. nach $0,4$ mg/kg KG ($p < 0,05$); das Ende der maximalen Wirkzeit liegt bei der niedrigsten Dosierung um 183 ± 64 sec., bei der höchsten um 570 ± 69 sec. ($p < 0,01$).

Ermittelt man wieder graphisch aus dem Plasmaspiegel-Zeit-Diagramm die Plasmakonzentrationen am Ende der maximalen Wirkzeit (EMW), so erhält man eine Etomidate Konzentration von $0,12 \pm 0,04$ µg/ml bei $0,1$ mg/kg KG und von $0,22 \pm 0,05$ µg/ml bei der höchsten Dosierung ($p < 0,05$). Das Wirkungsende wird bei der niedrigsten Dosierung bei einem Plasmaspiegel von $0,1 \pm 0,02$ µg/ml erreicht, bei der höchsten Dosierung dagegen erst bei $0,16 \pm 0,04$ µg/ml ($p < 0,05$).

7. Pharmakokinetik

7.1. Pharmakokinetische Vorbemerkungen

7.1. a) Diffusionsgleichgewicht

Nach früheren Untersuchungen (11) verschwindet Etomidate sehr schnell aus dem Plasma, wobei es zu 80 % zur pharmakologisch inaktiven R - (+) - 1 - (alpha-methyl-benzyl) - 5 - imidazolcarboxylsäure hydrolysiert wird.

2 % der applizierten Menge werden unverändert im Urin gefunden.

Unsere Plasmaspiegel-Zeit-Diagramme zeigen ebenfalls diesen starken initialen Abfall, der bis etwa zur 8. min. anhält, hier finden sich nur noch etwa 10 % des 1. min Wertes. Diese rasche Abnahme entspricht nach Wynants (11) der sofort einsetzenden Metabolisierung und der Abdiffusion von Etomidate ins Gewebe (siehe Tab. 10).

Ab der 8. min. bleibt die Konzentrationsabnahme konstant, es hat sich, ungestört von anfänglichen Diffusionsvorgängen, ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebespiegel eingestellt. (Abflußgleichgewicht nach Dost, 18).

Aus dem Verlauf dieses Kurvenabschnittes, der der tatsächlichen Elimination von Etomidate entspricht, lassen sich die wichtigsten pharmakologischen Größen berechnen (Abb. 1).

7.1. b) Eliminationskonstante k

Sie gibt an, wieviel von der im Verteilungsraum vorhandenen Substanz pro Zeiteinheit umgesetzt wird. Der Konzentrationsabfall erfolgt nach der Gleichung 1. Ordnung $y = y_0 e^{-kt}$, im halblogarithmischen System gezeichnet stellt er sich als Gerade der Gleichung $\ln y = \ln y_0 - kt$ dar.

Für 2 Punkte dieser Geraden $(y_1; t_1)$ und $(y_2; t_2)$ erhalten wir 2 analoge Ausdrücke:

$$\ln y_1 = \ln y_0 - kt_1; \quad \text{und} \quad \ln y_2 = \ln y_0 - kt_2;$$

Durch Auflösen nach $\ln y_0$ und Gleichsetzen:

$$\ln y_1 + kt_1 = \ln y_2 + kt_2;$$

Daraus läßt sich k berechnen:

$$k = \frac{\ln y_2 - \ln y_1}{t_1 - t_2} ;$$

7.1. c) Eliminationshalbwertszeit $t_{0,5}$

Die Eliminationshalbwertszeit ist diejenige Zeit, in der sich ein Plasmaspiegel y um die Hälfte reduziert. Sie kann graphisch ermittelt oder nach folgendem Vorgehen berechnet werden:

$$0,5 y = y e^{-k \cdot t_{0,5}}$$

umgeformt: $y = 2y e^{-k \cdot t_{0,5}}$

daraus, durch Kürzen mit y :

$$1 = 2 e^{-k t_{0,5}}$$

Durch Logarithmieren ergibt sich:

$$\ln 1 = \ln 2 - kt_{0,5}$$

Da $\ln 1 = 0$, erhalten wir:

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

7.1. d) Fiktive Anfangskonzentration y_0

Durch Verlängerung der Geraden, die sich nach Einstellen des Diffusionsgleichgewichtes ergibt, bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate zum Zeitpunkt $t=0$, erhält man eine Konzentration y_0 , die man messen würde, wenn schon zu Injektionsbeginn ein Diffusionsgleichgewicht zwischen den Verteilungsräumen Blut und

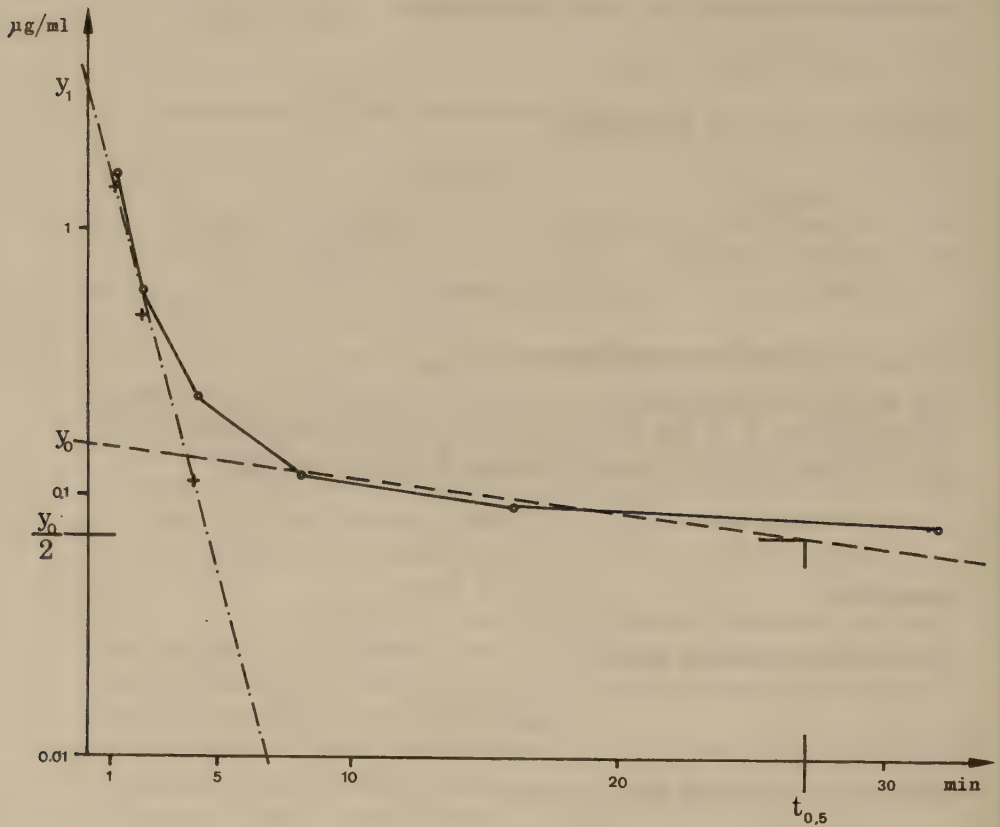


Abb. 1: Mittelwertskurve ($n=6$) der 10 sec. Inj. von 0,3 mg pro kg KG Etomidate.

Ab etwa der 8. min. bleibt die Konzentrationsabnahme konstant, es hat sich ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe eingestellt. Extrapoliert man diesen Kurvenverlauf nach $t=0$ (---), erhält man die fiktive Ausgangskonzentration y_0 .

Subtrahiert man diesen Kurvenverlauf von der Gesamtkurve, ergibt sich eine zweite Gerade (-.-.-), die den initialen raschen Verteilungsvorgängen, unberührt von der Elimination, entspricht.

Gewebe bestanden hätte. Durch diese Extrapolierung der Konzentrationskurve werden wir von dem anfänglichen starken Konzentrationsabfall unabhängig (18, 19).

7.1. e) Verteilungsvolumen und Distributionskoeffizient

Aus der fiktiven Ausgangskonzentration y_0 und der gegebenen Dosis D läßt sich das virtuelle Verteilungsvolumen V berechnen:

y_0 verhält sich indirekt proportional zum Verteilungsvolumen:

$$y_0 \sim \frac{1}{V}$$

und direkt proportional zur Dosis:

$$y_0 \sim D$$

Die Zusammenfassung beider Proportionalitäten ergibt:

$$y_0 = \frac{D}{V} ;$$

durch Umformung: $V = \frac{D}{y_0} ;$

Bezieht man nach Krüger Thieme (20) das Verteilungsvolumen eines Stoffes auf das Körpergewicht W , erhält man den Plasmadistributionskoeffizienten Δ' . (siehe 8.3.6.)

$$\Delta' = \frac{D}{y_0 W} \quad \begin{array}{l} D = \text{Dosis in mg} \\ y_0 = \text{fiktive Ausgangskonz. in } \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \\ W = \text{Körpergewicht in g!} \end{array}$$

7.1. f) Totale Clearance

Der Begriff der totalen Clearance faßt alle Eliminationsvorgänge des Organismus zusammen und gibt das Plasmavolumen an, das von dem Pharmakon pro Zeiteinheit befreit wird.

Die totale Clearance dient als Maß für die Eliminationsgeschwin-

digkeit und berechnet sich über das Verteilungsvolumen:

$$Cl_{tot} = K \times V \left(\frac{ml}{min} \right)$$

7.2. Ergebnisse

Aus den Einzeldiagrammen der 10 und 60 sec. Injektion von 0,3 mg Eto. pro kg KG wurden graphisch die jeweiligen y_0 ermittelt;

k , $t_{0,5}$, V , Cl_{tot} wurden berechnet und gemittelt.

Tab. 1.: Werte der 10 sec. Inj.

Proband	W (kg)	D (mg)	y_0 ($\frac{\mu g}{ml}$)	k ($\frac{1}{min}$)	$t_{0,5}$ (min)	V (ml)	Δ' ($\frac{ml}{g}$)	Cl ($\frac{ml}{min}$)
Bo	60	18	0,09	0,025	27,73	200 10^3	3,33	5000
Bi	60	18	0,15	0,05	13,86	120 10^3	2	6000
Tr	73	21,9	0,22	0,021	33,01	100 10^3	1,36	2090
Un	60	18	0,18	0,034	20,39	100 10^3	1,67	3400
Ju	73	21,9	0,1	0,016	43,32	219 10^3	3	3500
La	61	18,3	0,14	0,025	27,73	131 10^3	2,14	3260
Mittel-	64,5	19,35	0,15	0,03	27,67	145 10^3	2,25	3875
wert $\pm$			$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 10,17$	$\pm 52 \cdot 10^3$	$\pm 0,77$	± 1394

s

Tab. 2: Werte der 60 sec Inj.

Proband	W (kg)	D (mg)	y_0 ($\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$)	k ($\frac{1}{\text{min}}$)	t (min)	V (ml)	Δ ($\frac{\text{ml}}{\text{g}}$)	Cl ($\frac{\text{ml}}{\text{min}}$)
Bo	60	18	0,18	(0,008)	(86,64)	100 10^3	1,67	(800)
Bi	60	18	0,18	0,058	11,95	100 10^3	1,67	5800
Tr	73	21,9	0,2	0,014	49,51	110 10^3	1,5	1530
Un	60	18	0,15	0,029	23,9	120 10^3	2,0	3480
Ju	73	21,9	0,11	0,015	46,21	199 10^3	2,73	2980
La	61	18,3	0,16	0,042	16,50	114 10^3	1,87	4800
Mittel-	64,5	19,35	0,16	0,03	29,61	124 10^3	1,91	3718
werte			$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 17,23$	$\pm 38 \cdot 10^3$	$\pm 0,44$	± 1650
$\pm s$								

7.3. Pharmakokinetisches Modell

Werden zu den Zeitpunkten $t = 1, 2, 4$, die y -Werte der Gerade, die dem Kurvenverlauf nach Erreichen des Diffusionsgleichgewichtes entspricht, ermittelt und von den analogen Werten der Gesamtkurve subtrahiert, erhält man 3 Punkte, die sich ohne große Abweichung um eine Gerade scharen (Abb. 1). Eine weitere Gerade läßt sich jetzt nicht mehr abschälen, so daß die Plasmaspiegelkurve vereinfacht in 2 Gerade aufgeteilt werden kann. Die Gesamtkurve kann mathematisch als Addition der beiden Geradengleichungen annähernd beschrieben werden:

$$\ln y_G = \ln y_1 - k_1 t + \ln y_0 - k t$$

Im linearen Koordinatensystem erhalten wir entsprechend:

$$y_G = y_1 e^{-k_1 t} + y_0 e^{-k t}$$

Die neue, steilere Gerade entspricht den initialen raschen Verteilungsvorgängen des Narkotikums im Organismus, unberührt von der sofort mit der Injektion einsetzenden Elimination.

Überträgt man diese Verteilungsvorgänge auf eine Modellvorstellung, sind mindestens 2 offene Verteilungsräume oder Kompartimente zu fordern: Durch die rasche intravenöse Injektion gelangt Etomidate unmittelbar in ein Eingangs- oder Verteilungskompartiment, das intravasale Volumen, aus dem allein die Ausscheidung erfolgt. Das Verteilungskompartiment steht in weit offener Verbindung zu einem Wirkkompartiment, dessen anatomische Strukturen Liquor und spezifische Rezeptoren darstellen können.

Die Direktheit dieser Verbindung beweisen EEG Veränderungen, die schon 25" nach Injektionsbeginn auftreten; ab dieser Zeit befinden sich Invasion und Rückverteilung zwischen beiden Kompartimenten im Gleichgewicht. Beide Kompartimente können als ein gemeinsames Bezugskompartiment betrachtet werden. Der Verlauf der graphisch ermittelten Geraden, aus dem einige pharmakokinetische Größen berechnet werden können, repräsentiert die Kinetik dieses Kompartiments.

7.3.1. Ergebnisse:

Tab. 3: Pharmakokinetische Größen des Bezugskomp. bei der 10" Inj.

Prob.	y_1 ($\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$)	k_1 ($\frac{1}{\text{min}}$)	$t_{0,5}$ (min)	V (l)
Bo	5	0,79	0,87	3,6
Bi	10	1,08	0,64	1,8
Tr	7	1,05	0,66	3,1
Un	1	0,49	1,42	18
Ju	2	0,9	0,77	11
La	2,5	0,69	1	7,3
MW	4,6	0,83	0,89	7,5
$\pm s$	$\pm 3,4$	$\pm 0,22$	$\pm 0,29$	$\pm 6,2$

Tab. 4: Pharmakokinetische Größen des Bezugskomp. bei der 60" Injektion

Prob.	y_1 ($\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$)	k_1 ($\frac{1}{\text{min}}$)	$t_{0,5}$ (min)	V (l)
Bo	3	0,77	0,91	6
Bi	2	0,71	0,98	9
Tr	4,5	0,77	0,9	4,9
Un	1,3	0,72	0,97	13,9
Ju	5	1,36	0,51	4,4
La	4	0,81	0,86	4,6
MW	3,3	0,86	0,86	7,1
$\pm_s$	$\pm 1,5$	$\pm 0,25$	$\pm 0,17$	$\pm 3,7$

Obwohl ein Mehrkompartiment Modell nur hypothetisch sein kann, den Kompartimenten durchaus keine anatomischen Räume entsprechen müssen, sondern auch z.B. durch chemische Reaktionsvorgänge definiert sein können, stimmen in unserem Fall die aus der Plasmakurve abgeleiteten Zeitintervalle der Kompartimente gut mit den EEG Ergebnissen überein:

Nach 7'30" ist die Etomidatekonzentration im Wirkkompartiment unter 0,01 $\mu\text{g/ml}$ abgesunken, bei 7'20" ist das Ende der narkotischen Wirkung erreicht.

7.3.2.

Gesamtgleichung: Da y_1 in den Tab. 3 und 4 nur graphisch ermittelt wurde, ist es für die mathematische Beschreibung vorteilhafter, y_1 aus den Mittelwerten von k_1 und von einem Punkt y der Geraden nach folgender Formel zu berechnen:

$$\ln y_1 = \ln y + kt$$

Die Gesamtgleichungen lauten:

Für die 10" Inj.

$$y = 3,3 e^{-0,83t} + 0,15 e^{-0,03 t}$$

Für die 60" Inj.

$$y = 2,94 e^{-0,86t} + 0,16 e^{-0,03 t}$$

Die errechneten Werte stimmen gut mit den gaschromatographisch ermittelten überein:

Zeit:	1.	2.	4.	8.	16.	32.
Gem.	1,59	0,60	0,24	0,12	0,09	0,07
10 sec:Err.	1,58	0,73	0,25	0,12	0,09	0,06
Gem.	1,29	0,60	0,26	0,13	0,1	0,08
60 sec.Err.	1,4	0,68	0,24	0,13	0,1	0,06

8. Diskussion

8.1. Eliminationsgeschwindigkeit von Etomidate im Vergleich zu der von Propanidid

Propanidid bietet sich, da es ein sehr kurz wirkendes Narkotikum ist, zum Vergleich mit Etomidate an: Dazu werden die Plasmaspiegel nach 10 und 60 sec Inj. von 5 mg pro kgKG Propanidid (2) und von 0,3 mg pro kgKG Etomidate in % des 1. min. Wertes (= 100 %) aufgetragen (Abb. 8 und 9). Obwohl bei diesen Dosierungen die Wirkung von Propanidid schwächer ist als die von Etomidate (6), verschwindet Etomidate initial wesentlich schneller aus dem Plasma. So nimmt die Konzentration an Etomidate schon allein in der 1. Min. um 62 % ab, von Propanidid aber sind in der 3. Min. noch 70 % vorhanden. Bis zur 8. Min. hat sich Etomidate bis auf 10 % des 1. Min. Wertes verringert, Propanidid bis zur 10. Min. nur auf 30 %. Ab diesem Zeitpunkt wird Propanidid schneller eliminiert als Etomidate, so daß in der 30. Min. sogar geringfügig mehr Etomidate vorhanden ist (4,62 zu 3,25 %).

Bei der langsamen Injektion sind die anfänglichen Unterschiede nicht ganz so groß, doch wird hier Etomidate stets rascher als Propanidid eliminiert. Bis zur 32. Min. sinkt Etomidate auf 6 % des Ausgangswertes ab. Propanidid hingegen wird vergleichsweise langsam ausgeschieden, daß nach 120 Min. noch 15 % gefunden wurden.

8.2. Akute Toleranz unter Etomidate

Die Versuche mit steigender Dosierung von Etomidate (0,1 bis 0,4 mg/kg KG) zeigten, daß die Probanden sowohl am Ende der narkotischen Wirkung als auch am Wirkungsende bei der höchsten Dosierung fast doppelt so hohe Plasmaspiegel aufwiesen als wie nach 0,1 mg/kg KG Etomidate (Tab. 5).

Es liegt demnach auch bei Etomidate eine akute Toleranz vor, wie sie von Brodie et al. und Dundee et al. (15, 16) unter Thiopental und von Maynert und Klingman (17) bei Hunden gefunden wurde.

Tab. 5: Akute Toleranz unter Etomidate:

Etomidate in steigender Dosierung jeweils in 10 sec. Inj. (n=3)

Dos	M _{ENW}	M _{WE}	P _{ENW} ± s	P _{WE} ± s
0,1	3°30"	8°50"	0,12 ± 0,04	0,1 ± 0,02
0,2	4°50"	11°10"	0,17 ± 0,07	0,08 ± 0,02
0,3	6°23"	14°50"	0,2 ± 0,12	0,11 ± 0,07
0,4	9°30"	19°30"	0,22 ± 0,05	0,16 ± 0,04
p	0,01	0,05	0,05	0,05

M_{ENW}: Ende narkotische Wirkung, Mittelwert

M_{WE}: Wirkungsende, Mittelwert

P_{ENW}: Plasmaspiegel zum Zeitpunkt ENW, Mittelwert

P_{WE}: Plasmaspiegel zum Zeitpunkt WE, Mittelwert

s : Standardabweichung

p : Signifikanz (Student -t Test) zwischen 0,1 und 0,4 mg/kg KG (25)

P_{ENW} und P_{WE} sind aus den Konzentrationskurven graphisch ermittelt.

8.3. Narkoseverlängerung durch Nachinjektionen und Tropfinfusion

Der Plasmakonzentrationspiegel während der Tropfinfusion zeigt ein kontinuierliches Anwachsen der Etomidatekonzentration ab Tropfbeginn. Deutlicher wird dies im Konzentrations-Zeit-Diagramm eines Probanden, bei dem versehentlich erst in der 10. Min. mit der Infusion begonnen und danach in der 11., 12., 14., 16. und 20. Min. die Plasmakonzentration gemessen wurde (Abb. 7). Gegenüber einer Tropfinfusion sind Nachinjektionen in der Praxis einfacher zu handhaben, vor allem bei notwendig werdenden Narkoseverlängerungen. Als Nachteil sind die hohen Konzentrationsamplituden anzusehen, die auch im EEG nachweisbar sind. Bei allen Probanden verringerte sich zwischen der 11. und 14. Min. die Schlaf-tiefe, bei zwei Probanden war während dieser Zeit die Schlaftiefe geringer als das chirurgisch nutzbare Stadium ($C_0 - D_0$), so daß eine 2. Nachinjektion günstiger in der 10. Min. erfolgt wäre.

Die tatsächlichen Konzentrationsmaxima müssen noch wesentlich höher sein, als in den Mittelwertskurven wiedergegeben. Da die Messungen zeitlich jeweils 1 Min. vor und nach den Nachinjektionen erfolgten, sinkt die Plasmakonzentration (siehe 6.1.) noch weiter ab, erreicht am Ende der Nachinjektion ihr Maximum und ist eine Min. später, am Meßpunkt, bereits wieder deutlich vermindert. Davon ausgehend läßt sich eine Mittelwertskurve mit den ungefähr vorhandenen Plasmakonzentrationen konstruieren (Abb. 6).

Jede Nachinjektion vertieft die Narkose, (siehe 6.2.), obwohl nur die Hälfte der ursprünglichen Dosis nachinjiziert wurde.

Clark und Dundee (23) konnten selbst bei wiederholten Nachinjektionen mit Propomid keine Summationseffekte feststellen. Es mußte sogar die ursprüngliche Dosis nachinjiziert werden, um die gleiche Narkosetiefe zu erhalten. Da Clark und Dundee nur mit Atropin praemediziert hatten, in eigenen Untersuchungen dagegen zusätzlich Fentanyl verabreicht wurde, ist hierin vielleicht die Ursache für den Summationseffekt und auch für den beobachteten verlängerten Nachschlaf bei den Nachinjektionen zu suchen.

8.4. Sonderfall mit hohem Plasmaspiegel.

In der Gruppe der Nachinjektionen waren bei einem Probanden nach der 1. Nachinjektion über dem Durchschnitt liegende Etomidate-Plasmawerte nachweisbar, die in der 7. Min. mit $6,15 \mu\text{g/ml}$ außerhalb der Norm lagen. Nachdem sich dieser Wert durch mehrere Messungen bestätigte und auch Interferenzen durch Verschmutzung ausgeschlossen werden konnten, kann dieser hohe Plasmawert nur durch plötzliche Rückverteilung aus gut durchbluteten Organen erklärt werden, zumal auch ab der 9. Min. die Werte wieder unauffällig waren.

8.5. Standardabweichungen der 1. Min. Werte bei 10 und 60" dauernder Injektion.

Bei allen Versuchen mit schneller Injektionsgeschwindigkeit fällt die starke Streuung der Meßwerte in der 1. Min. nach Injektionsende auf; so beträgt bei der 10"-Injektion von $0,3 \text{ mg/kg KG}$ Etomidate ($n=6$) die Standardabweichung 70 % des Mittelwertes, bei der langsamen Injektion der gleichen Menge Etomidate dagegen nur 30 %. Als Erklärung kann die geringere Proteinbindung bei der Schußinjektion dienen (24). Da der freie Anteil mit höherer Serumkonzentration zunimmt, und die initiale Etomidatekonzentration bei der Schußinjektion wesentlich höher liegt als bei der langsamen Injektion, verläuft der Verteilungsprozess derart beschleunigt, daß bei dem Meßpunkt in der 1. Min. schon ein Großteil des Pharmakons in gut durchblutete Organe abgewandert ist.

Die bestätigten auch die Plasmawerte zweier Probanden, deren Werte in der 1. Min. bei nur $0,7 \mu\text{g/ml}$ Etomidate lagen, dann aber ab der 4. Min. im Rahmen des Kollektivs blieben.

8.6. Kinetik von Etomidate

8.6.1. Pharmakokinetische Modelle

Nach Price et al. (22), Pütter und Stockhausen (26) und Goldstein und Aronow (27) wird die Dauer einer Kurznarkose neben dem chemischen Abbau eines Narkotikums durch dessen veränderte Organverteilung bestimmt:

Sofort nach der Injektion verteilt sich das Narkotikum im Blut, gelangt dadurch zum Gehirn und in andere gut durchblutete Organe, danach erreicht es die Muskulatur und zuletzt das Fettgewebe. Diese Umverteilung korreliert in etwa mit der Plasmakonzentrationszeit-Kurve, doch läßt sich nie exakt der Zeitpunkt angeben, an dem das Pharmakon das Kompartiment wechselt, zumal über die Konzentration von Etomidate in den einzelnen Kompartimenten noch keine Messungen vorliegen. Da die Meßwerte experimentell gewonnen sind und sie unter anderem von Injektionsgeschwindigkeit, Injektionsmenge und Praemedikation abhängig sind, wird es niemals eine verbindliche mathematische Lösung zur Beschreibung der Plasmakonzentrationskurve geben. Außerdem erfolgt die Konzentrationsabnahme meistens exponentiell, die Wirkung nimmt hingegen geradlinig ab. Da Etomidate reversible Wirkung zeigt, seine Metaboliten pharmakologisch unwirksam sind, können aber zumindest über einen begrenzten Zeitraum einige Aussagen über sein pharmakokinetisches Verhalten gemacht werden.

Wie auch die akute Toleranz von Etomidate zeigt, gelten diese Aussagen nur für eine Dosierung bei einer bestimmten Injektionsgeschwindigkeit und bei gleicher Praemedikation.

8.6.2. Verteilungsvolumen V

Wie schon aus der Proportionalität $y_0 \sim \frac{1}{V}$ hervorgeht, hängt der Plasmaspiegel eines Pharmakons von der Größe des Raumes ab, in dem es sich nach seiner Applikation verteilt. Dieser Raum braucht aber nach Dost (18) anatomisch nicht beschreibbar sein, da V vor allem Bedeutung als pharmakokinetische Rechengröße besitzt.

Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebsspiegel ist nicht gleichbedeutend mit Konzentrationsgleichheit, sondern bedeutet ein konstantes Abwandern aus anderen Bindungen in das Plasma.

So weisen die Verteilungsvolumina von über 100 % des Körpergewichtes, wie wir sie bei Etomidate errechnen, auf eine erhebliche Proteinbindung oder Anreicherung in bestimmten Organen hin.

8.6.3. Plasmadistributionskoeffizient Δ'

Um Unklarheiten mit der rechnerischen Größe V zu vermeiden, bezieht Krüger-Thiemer das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht W und führt den Verteilungskoeffizienten Δ' ein (20).

Nach Dost hat sich die Größe dieses Koeffizienten bei vielen Stoffen in weiten Dosisbereichen als annähernd konstant erwiesen (18), so daß der Plasmadistributionskoeffizient den biologischen Konstanten zugerechnet werden kann.

Für Etomidate ergibt sich ein Distributionskoeffizient um 2, der, wie der hohe Wert des Verteilungsvolumens, nach Dost (18) auf die bevorzugte Verteilung des Pharmakons im Gewebe hinweist.

9. Zusammenfassung:

- 1.) Es wird eine Methode beschrieben, mit der Etomidate aus dem menschlichen Plasma extrahiert und gaschromatographisch mittels AFID-Detektor nachgewiesen werden kann. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,014 µg/ml.
- 2.) Nach 10 und 60 sec. Inj. von 0,3 mg Etomidate/kg KG ergeben sich keine Unterschiede, der maximale Plasmaspiegel beträgt in der 1. Min. nach Injektionsende 1,6 µg/ml, die chirurgisch nutzbare Schlafphase hält laut EEG rund 7 Minuten an.
- 3.) Nach zweimaliger Nachinjektion von je 0,15 mg Etomidate/kg KG ergeben sich nach jeder Injektion kurzzeitige steile Konzentrationsanstiege mit deutlicher Narkosevertiefung. Bei den Tropfinfusionen von 0,3 mg/kg KG erfolgen die Konzentrationszunahmen langsamer, der Plasmaspiegelverlauf bleibt während der Infusionszeit fast konstant. Die nutzbaren Schlafzeiten liegen etwa um 21 Minuten bei beiden Verfahren.
- 4.) Bei steigender Dosierung von Etomidate (0,1 - 0,4 mg/kg KG) ergeben sich proportional steigende Plasmaspiegelwerte und Wirkungszeiten.
- 5.) Das pharmakokinetische Verhalten von Etomidate kann mit einem offenen 2-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Etomidate wird mit einer Halbwertszeit von 28 Min. aus dem Plasma eliminiert, es verteilt sich bevorzugt im Gewebe, sein Verteilungskoeffizient beträgt 2,0.

10. Literatur

1. Doenicke, A.:

Beitrag zur Klärung der Nachwirkungen von Thiobarbiturat-narkosen. Habilitationsschrift 1964

2. Doenicke, A., Kugler, J., Kalmar, L., Bezecny, H., Laub, M., Schmidinger, K., Slawik, B.:

Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propanidid. Anaesthesist 22, 255 (1973)

3. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., Laub, M., Killian, I., Kalmar, L., Bezecny, H.:

Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum. Anaesthesist 22, 357 (1973)

4. Doenicke, A., Kugler, J., Praetorius, B., Grote, B.:

Welche Vorteile bietet Etomidate zur Einleitung einer Neuroleptanalgesie, einer Inhalationsnarkose und zur Ambulanzanaesthesie?

7. Int. Fortbildungskurs für Klin. Anaesthesiologie, Wien (1975)

5. Kugler, J., Doenicke, A.:

Etomidate und EEG

Acta anaesth. Scand. Suppl. (1975)

6. Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, K.H.:

Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Propanidid, Etomidate und Methohexital) Anaesthesist 22 (1973)

7. Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemce, H., Schürk-Bulich, M.:
Kreislaufverhalten und Myocardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23, 108 (1974)
8. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecky, H., Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.:
Histamin release after intravenous application of short-acting hypnotics. Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)
9. Brückner, J.B., Gethman, J.W., Patschke, D., Tarnow, J., Weymar, A.:
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen
Anaesthesist, 23, 322 (1974)
10. Doenicke, A.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen und klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v. applizierbares Narkotikum. --
6. Int. Fortbildungskurs für klin.Anaesthesiologie, Wien (1973)
11. Heykants, J., Brugmans, J., Doenicke, A.:
On the pharmacokinetics of etomidate (R 26490) in human volunteers: Plasma levels, metabolism and excretion.
Clinical Research Reports Janssen Pharmaceutica, Sept.1973
12. Heykants, J., Wynants, J., Woestenbourghs, R.:
A gas chromatographic assay method for etomidate in human plasma.
Biological Research Reports Janssen Pharmaceutica, May 1974

13. Wynants, J., Woestenbourghs, R., Heykants, J.:
A gas chromatographic assay method for etomidate in human plasma.
Biological Research Reports Janssen Pharmaceutica,
Dez. 1974
14. Doenicke, A.:
Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher
Narkotika
Anaesth. Prax. 5, 17 (1970)
15. Dundee, J.W., Price, H.L., Dripps, R.D.:
Acute tolerance to thiopentane in man.
Brit. J. Anaesth. 28, 344 (1956)
16. Brodie, B.B., Mark, C.C., Lief, P.A., Bernstein, E.,
Papper, E.E.:
Acute tolerance to thiopental
J. pharmacol. exp. Th. 102, 215 (1951)
17. Maynert, E.W., Klingman, G.I.:
Acute tolerance to intravenous anaesthetics in dogs.
J. pharmacol. exp. Th. 128, 192 (1960)
18. Dost, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 2. Auflage
19. Gladtke, E., Hattingberg, H., M. von:
Pharmakokinetik
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1973
20. Krüger-Thiemer, E.:
Jahrbuch Tuberk.-Forsch. Inst.
Borstel 5, 316 (1961)

21. Doenicke, A., Kugler, J.:
Die narkotische Wirkung von Propanidid im klinischen Experiment.
Med. Klinik 7, 257 (1966)
22. Price, H.L., Konvat, P.J., Safer, J.N., Conner E.H.,
Price, M.L.:
The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narkosis.
Clin. Pharmacol. Th. 1, 16 (1960)
23. Clarke, S.R.J., Dundee, J.W.:
Clinical studies of induction agents: A comparison of the cumulative effects of Thiopentane, Methohexitone and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 38, 401 (1966)
24. Kurz, H.:
Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion.
Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 233 (1969)
25. Geigy, J.R., A.G.:
Wissenschaftliche Tabellen
Basel 1955
26. Pütter, J., Stockhausen, H.:
Neue pharmakokinetische Untersuchungsergebnisse über Propanidid.
in: Zindler, M., Yamamura, H., Wirth, H.: Intravenöse Narkose mit Propanidid.
Springer Verlag, Berlin 1973
27. Goldstein, A., Aronow, L.:
The duration of action of thiopental and pentobarbital.
J. pharmacol. exp. Th. 128, 1 (1960)

11. Meßwerte:

Tab. 5: Plasmaspiegelwerte in $\mu\text{g/ml}$ nach 10 sec dauernder Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate

	1.	2.	4.	8.	16.	32. (min)
Bo	(1)	0,75	0,26	0,07	0,09	0,04
Bi	3,19	0,96	0,24	0,1	0,04	0,03
Tr	2,29	0,57	0,29	0,19	0,16	0,19
Un	0,69	(2)	0,27	0,14	0,09	0,06
Ju	0,68	0,25	0,13	0,12	0,07	0,06
La	1,08	0,47	0,23	0,11	0,09	0,06
M_W	1,59	0,6	0,24	0,12	0,09	0,07
s	1,11	0,27	0,06	0,04	0,04	0,06
$M_W^{\%}$	100	37,8	14,9	7,7	5,7	4,6

(1) = Konzentration nach 1' 15" : 1,68

(2) = Konzentration nach 3' 30" : 0,35

Tab. 6: Plasmaspiegelwerte in $\mu\text{g/ml}$ nach 60 sec dauernder Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate

	1.	2.	4.	8.	16.	32. (min)
Bo	1,57	0,64	0,31	0,16	0,18	0,14
Bi	1,25	0,77	0,28	0,12	0,06	0,03
Tr	1,08	0,61	0,38	0,18	-	0,13
Un	0,75	0,41	0,20	0,12	0,09	0,06
Ju	1,28	0,47	0,13	0,10	0,09	0,07
La	1,85	0,67	0,28	0,11	0,07	0,04
M_W	1,30	0,60	0,26	0,13	0,10	0,08
s	0,38	0,13	0,09	0,03	0,05	0,05
$M_W^{\%}$	100	45,9	20,3	10,2	7,6	6,0

Tab. 7: Plasmaspiegelwerte in $\mu\text{g/ml}$ nach 0,3 mg/kg KG Etomidate nach 60 sec dauernder Injektion, in der 5. und 12. Min. je eine Nachinjektion mit 0,15 mg/kg KG Etomidate.

Pro-band	1.	2.	4.	7.	9.	14.	16.	20.	28.	44.	60.
Ca	2,51	0,82	0,35	0,89	0,47	1,52	0,51	0,27	0,13	0,14	0,10
Ba	1,68	0,92	0,25	0,38	0,39	1,12	0,31	-	-	0,16	-
Mu	1,79	0,46	0,27	0,72	-	1,53	0,26	0,21	0,13	-	0,08
Ro	2,33	0,48	0,26	0,94	0,26	1,82	0,38	0,23	0,13	0,13	0,11
Me	1,60	1,09	0,20	0,80	0,22	0,84	0,63	0,22	0,13	0,13	0,10
Br	1,87	0,59	0,20	(6,15)	0,39	1,13	0,71	0,23	0,17	0,16	0,15
M_W	1,96	0,73	0,26	0,75	0,35	1,33	0,47	0,23	0,14	0,14	0,11
s	0,37	0,26	0,06	0,22	0,10	0,36	0,18	0,02	0,02	0,02	0,03
$M_W\%$	100	37,6	13,2	38,6	17,9	68,7	24,2	12,0	7,0	7,3	5,6

Tab. 8: Plasmaspiegelwerte in $\mu\text{g/ml}$ nach 0,3 mg/kg KG Etomidate in 60 sec dauernder Injektion, danach ab der 5. Min. bis zur 14. Min. 0,3 mg/kg KG Etomidate als Tropfinfusion.

	1.	2.	4.	7.	9.	14.	16.	20.	28.	44.	60.
Ro	1,98	0,58	0,25	0,49	0,65	0,48	0,24	0,18	0,11	0,07	0,06
Ca	2,51	0,77	0,32	(3)	(4)	(0,21)	0,39	0,28	0,17	0,09	0,08) (5)
Ba	1,74	0,92	0,43	0,41	0,53	0,70	0,34	0,18	0,10	0,09	0,09
Mu	2,46	0,74	0,37	0,36	0,57	-	0,59	0,21	0,16	0,13	0,08
Me	0,87	0,50	0,30	0,20	0,38	0,43	0,36	0,24	0,11	0,06	0,05
Br	1,93	0,62	0,35	0,31	0,45	0,54	0,54	0,27	0,19	0,18	0,10
M_W	1,92	0,69	0,34	0,35	0,52	0,54	0,41	0,22	0,13	0,11	0,08
s	0,6	0,15	0,06	0,11	0,10	0,12	0,15	0,04	0,04	0,05	0,02
$M_W\%$	100	35,9	17,6	18,5	27	28,1	21,6	11,3	7	5,4	4

(3) : Konzentration nach 11 Min.: 0,12 $\mu\text{g/ml}$

(4) : Konzentration nach 12 Min.: 0,16 $\mu\text{g/ml}$

(5) : Etomidate wurde erst ab der 10. Min. gegeben

Tab. 9: Plasmaspiegelwerte nach steigender Dosierung
von Etomidate von 0,1 - 0,4 mg/kg KG

		1.	2.	4.	8.	16.	32.
0,1 mg/kg KG:	We	0,73	0,17	0,1	0,1	0,09	0,03
	Dr	1,43	0,36	0,14	0,09	0,02	0,04
	Wi	0,07	0,08	0,1	0,07	0,04	0,05
0,2 mg/kg KG:	We	2,27	0,72	0,3	0,15	0,08	0,07
	Dr	0,34	0,2	0,16	0,21	-	0,10
	Wi	0,10	0,15	0,09	0,09	0,07	0,07
0,3 mg/kg KG:	We	0,24	0,20	0,31	0,06	0,04	0,02
	Dr	5,02	0,91	0,42	0,18	0,09	0,07
	Wi	-	-	-	0,26	0,18	0,06
0,4 mg/kg KG:	We	0,49	0,49	0,31	0,30	0,25	0,15
	Dr	2,72	1,03	0,39	0,19	0,12	0,09
	Wi	0,31	0,43	0,32	0,20	0,18	0,16

Tab. 10: Radioaktivmarkiertes Etomidate im Plasma (11); Plasmaspiegel der Gesamtradioaktivität, von unverändertem Etomidate und von seinen Metaboliten in µg/ml nach der Injektion von 21 mg Etomidate - ^3H Sulfat, entsprechend 15 mg Etomidate Base.

Zeit	Versuchsperson I		Versuchsperson II		Versuchsperson III		Versuchsperson IV	
	ges.	Eto. Meta.	ges.	Eto. Meta.	ges.	Eto. Meta.	ges.	Eto. Meta.
1 min	0,919	0,889 0,030	0,288 0,170 0,118	0,914 0,914 0,000	1,089 0,867 0,222			
2 min	0,379	0,344 0,035	0,299 0,223 0,076	0,452 0,450 0,002	0,647 0,517 0,130			
4 min	0,270	0,218 0,052	0,289 0,226 0,063	0,267 0,234 0,033	0,333 0,251 0,082			
8 min	0,252	0,116 0,136	0,271 0,174 0,097	0,265 0,141 0,124	0,231 0,119 0,112			
16 min	0,231	0,080 0,151	0,291 0,125 0,166	0,274 0,095 0,179	0,240 0,076 0,164			
32 min	0,197	0,059 0,138	0,263 0,081 0,182	0,246 0,067 0,179	0,211 0,047 0,164			
1 Std	0,163	0,052 0,111	0,210 0,056 0,154	0,216 0,054 0,162	0,179 0,040 0,139			
2 Std	0,121	0,029 0,092	0,150 0,033 0,117	0,170 0,020 0,150	0,111 0,017 0,094			
4 Std	0,072	0,012 0,060	0,082 0,009 0,073	0,099 0,011 0,088	0,061 0,009 0,052			
24 Std	0,011	0,003 0,008	0,014 0,003 0,011	0,015 0,003 0,012	- - -			

Abb. 2: 0,3 mg/kg KG Etomidate in 10 sec. inj.:

Die entsprechenden EEG-Werte lauten:

EMW : 7'18"

Wirkungsende: 12'50"

Etomidatekonzentration im Plasma
nach 0,3 mg/kg KG inj. in 10 sec
n = 6

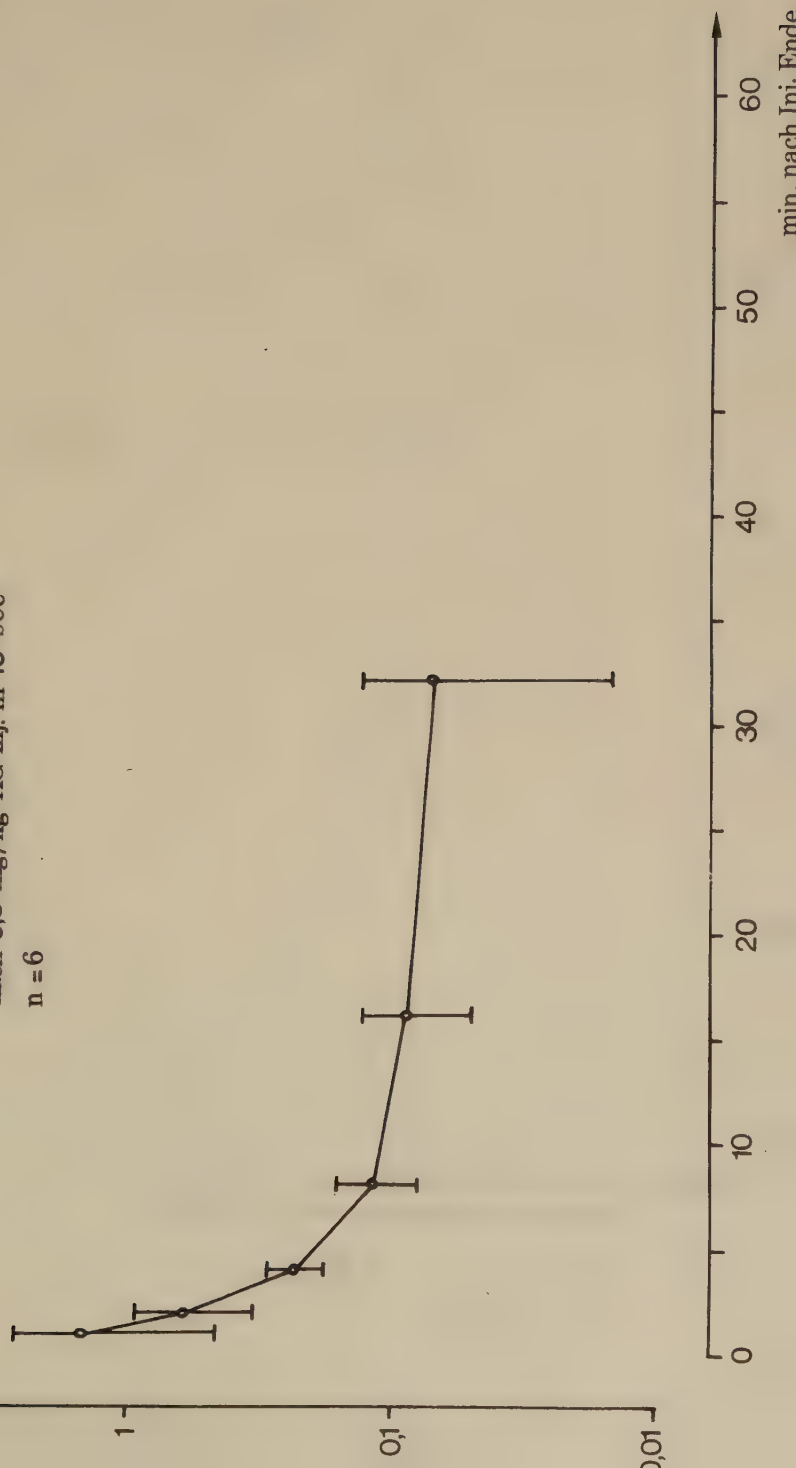


Abb. 3: 0,3 mg/kg KG Etomidate in 60 sec inj.:

Die entsprechenden EEG-Werte lauten:

EMW : 7'20"

Wirkungsende: 11'40"

µg/ml

Etomidatekonzentration im Plasma
nach 0,3 mg/kg KG inj. in 60 sec
n = 6

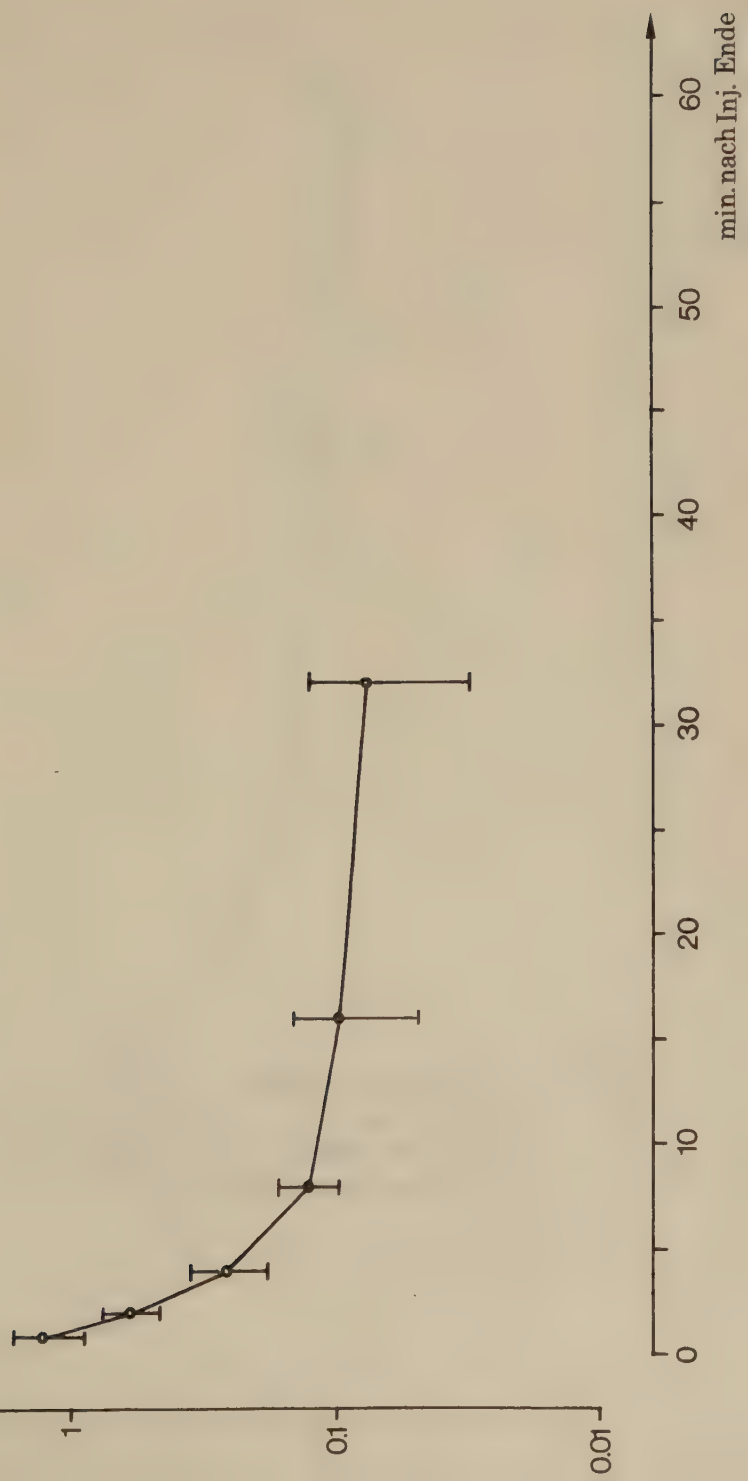


Abb. 4: 0,3 mg/kg KG Etomidate in 60 sec. inj.:
ab der 5. Min. 0,3 mg/kg KG Etomidate in 250 ml
Glukose als Tropfinfusion bis zur 14. Min.
Die entsprechenden EEG-Werte lauten:

EMW : 21'36"

Wirkungsende: 33'48"

µg/ml

Etomidatekonzentration im Plasma
Mittelwerte der Tropfinfusionen
n = 6

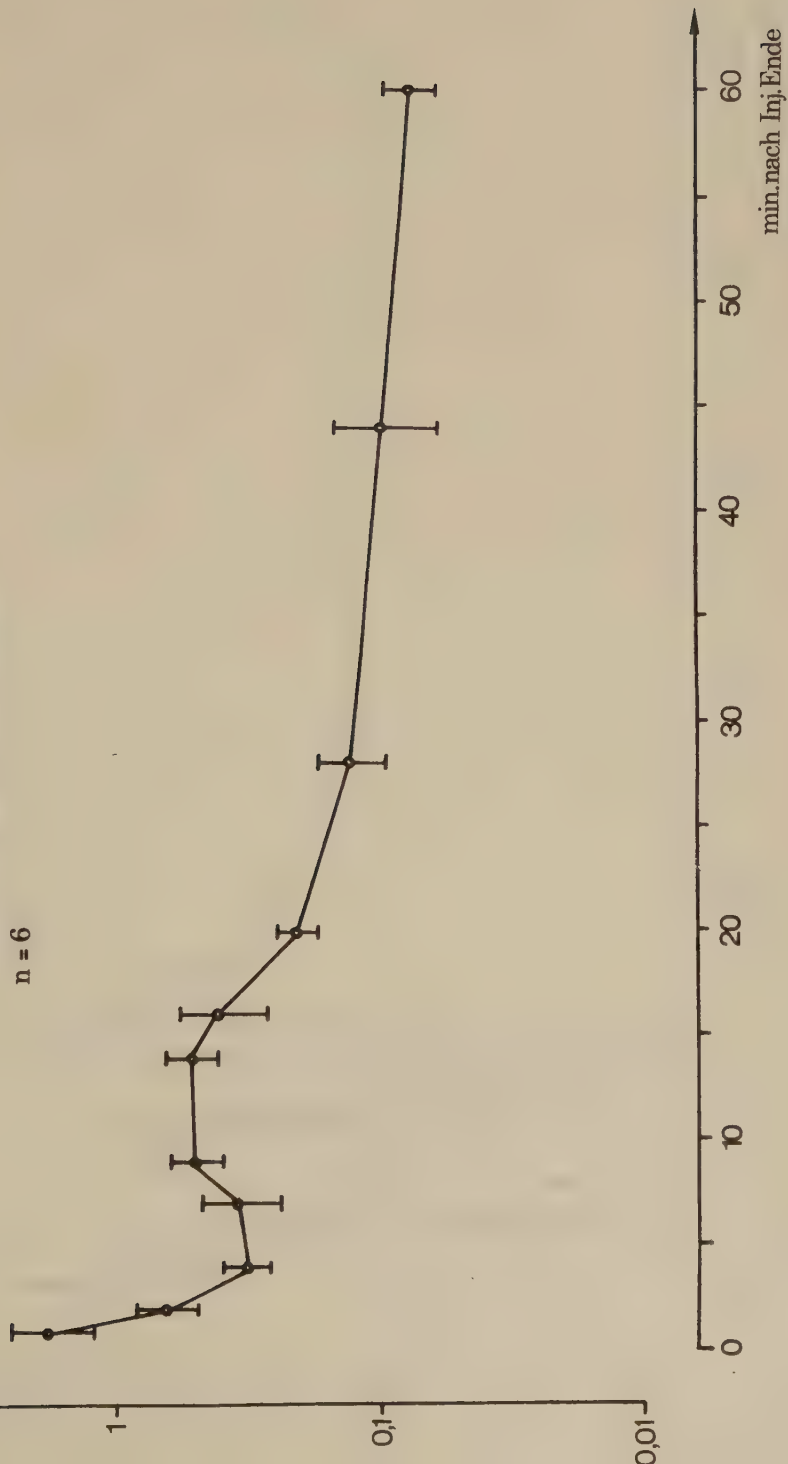


Abb. 5: 0,3 mg/kg KG Etomidate in 60 sec. inj.,
je 0,15 mg/kg KG in der 5. und 12. min. ebenfalls
in 60 sec. nachinj.

Die entsprechenden EEG-Werte lauten:

EMW : 25'

Wirkungsende: 39'20"

Etomidatekonzentration im Plasma
Mittelwerte der Nachinjektionen

$n = 6$

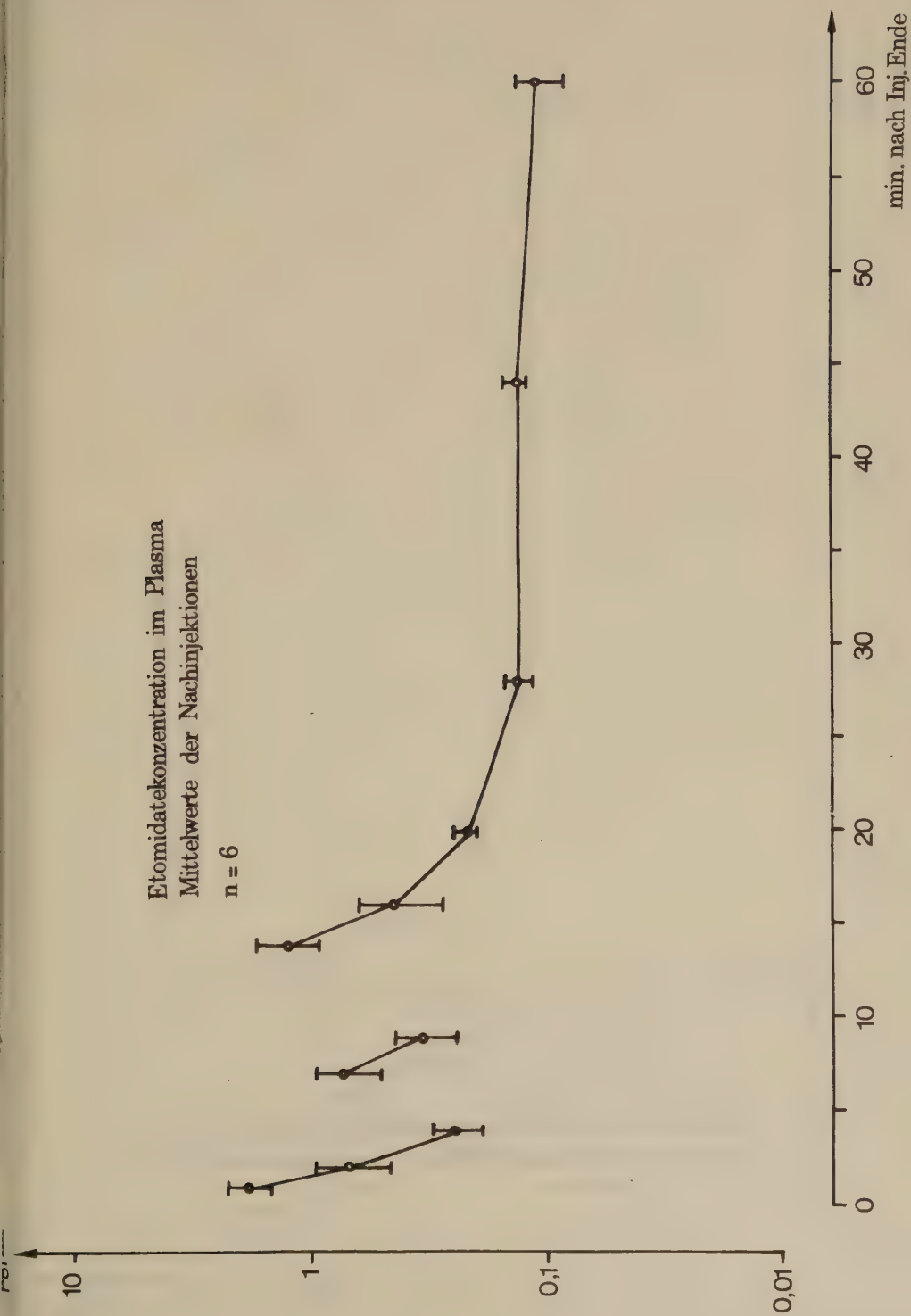


Abb. 6: Die Mittelwertskurve der Nachinjektionen entsprechend dem Konzentrationsabfall bei der einmaligen Injektion (Abb. 3) ergänzt.

µg/ml

Etomidatekonzentration im Plasma

10

1

0,1

0,01

0

1

2

20

30

40

50

60

min. nach Inj. Ende

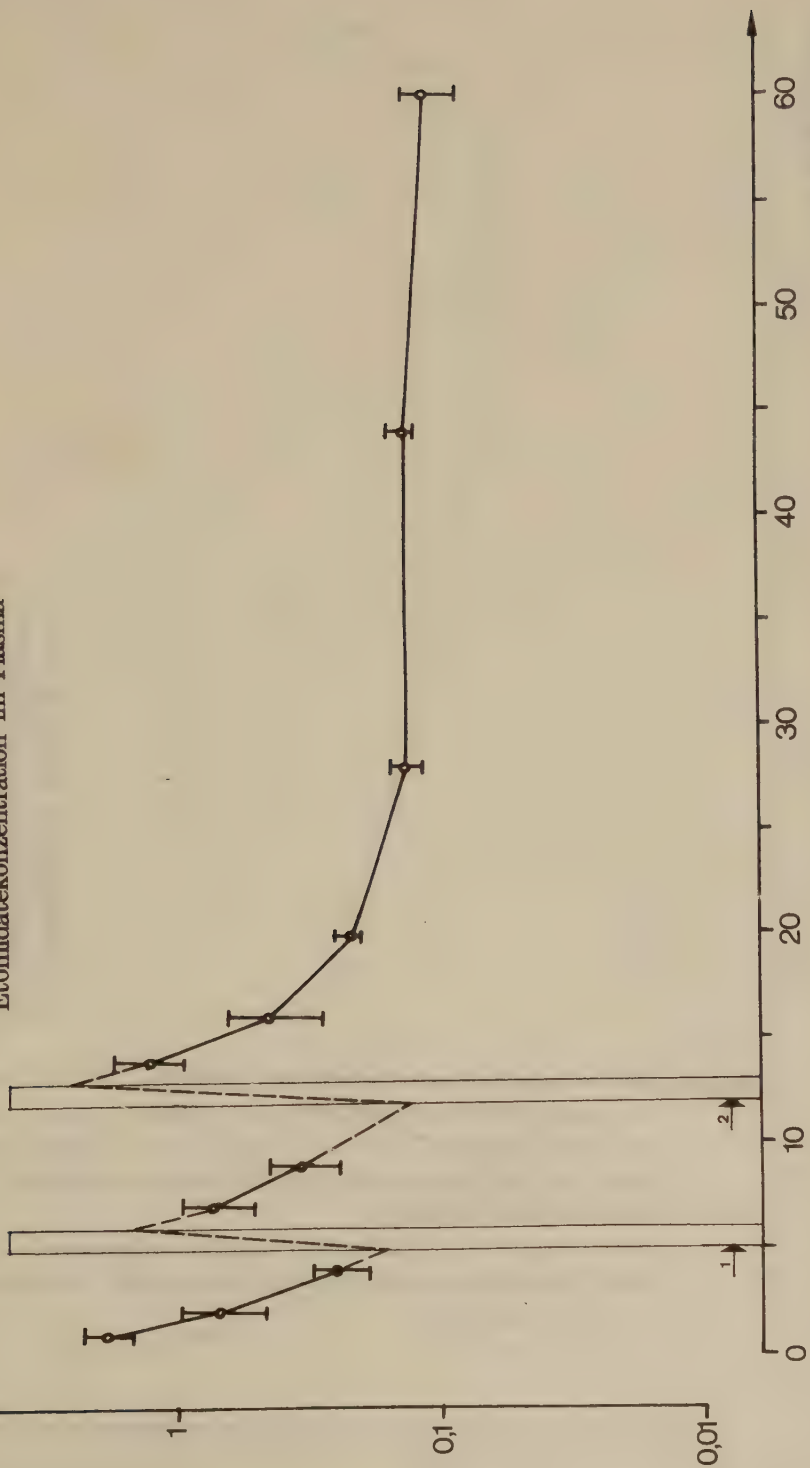


Abb. 7: Bei einem Probanden wurde aus Versehen erst in der 10. Min. mit der Tropfinfusion begonnen. Die Plasmaspiegelmessungen in der 11., 12., 14., 16. min. lassen sehr gut den gleichmäßigen Konzentrationsanstieg nach Tropfbeginn erkennen.

Die gestrichelte Linie ist mangels Meßpunkten nach dem Konzentrationsabfall nach einmaliger Injektion (Abb. 3) ergänzt.

$\mu\text{g/ml}$

Etomidatekonzentration im Plasma
nach Tropfinfusion ab der 10. min.

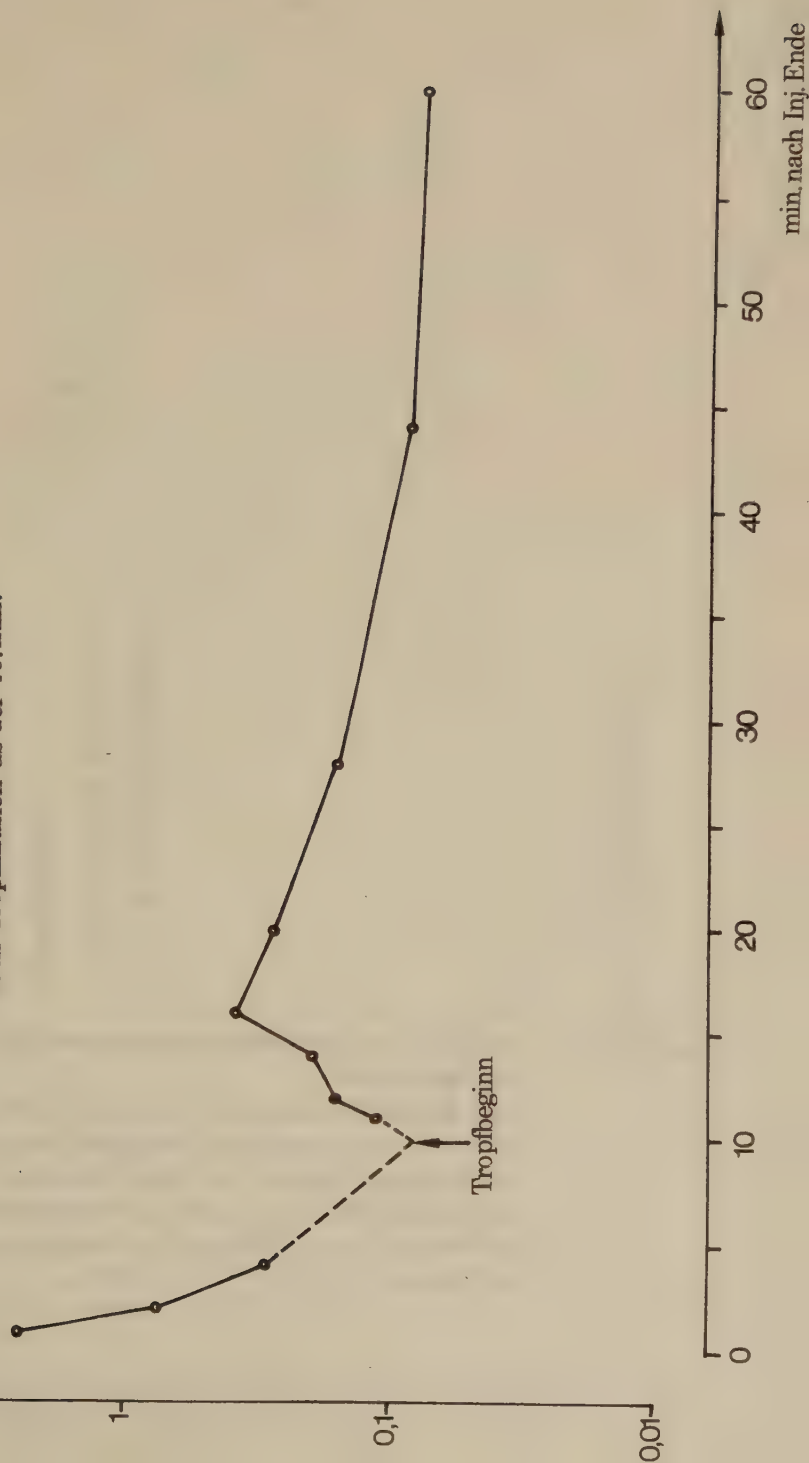
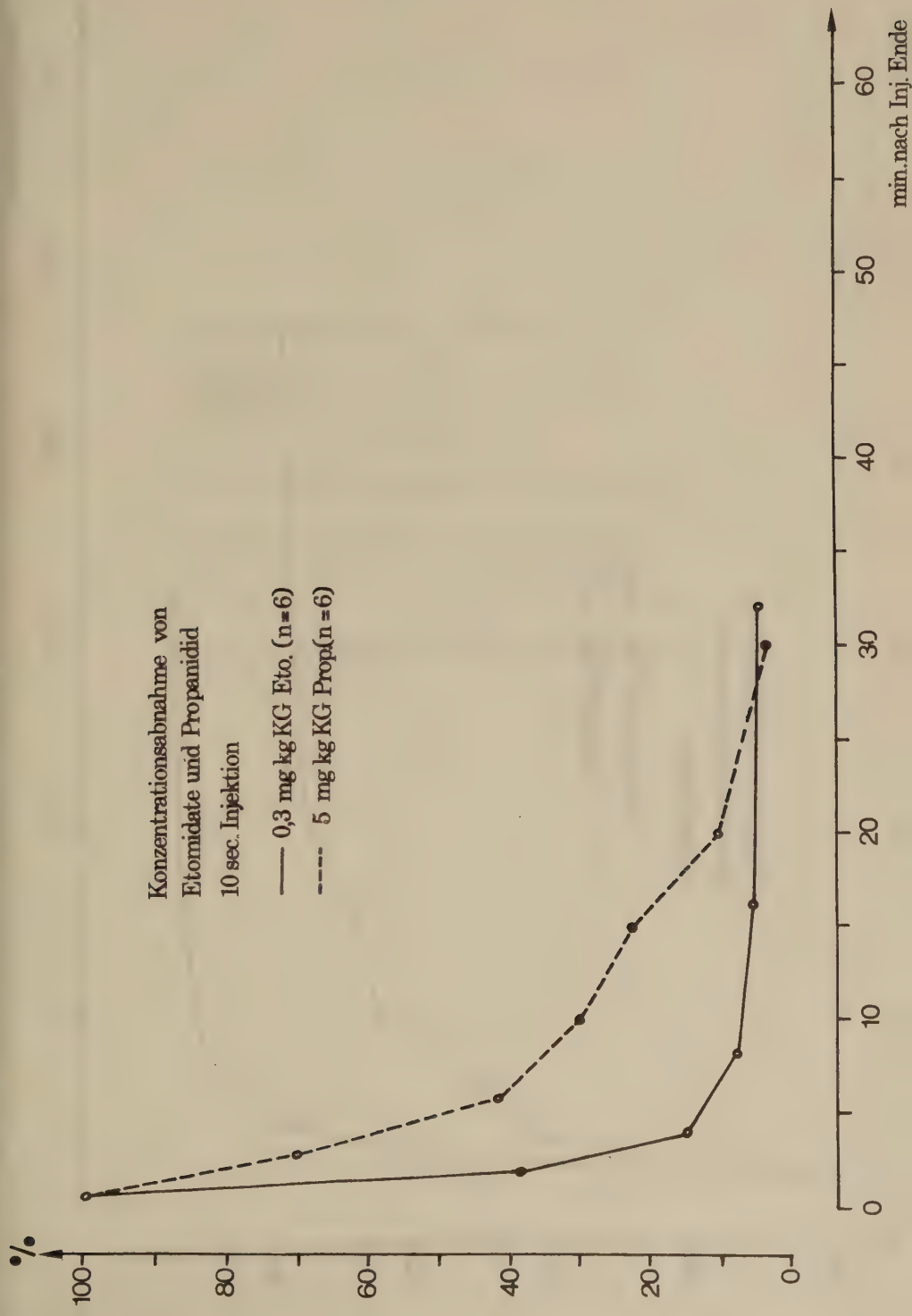


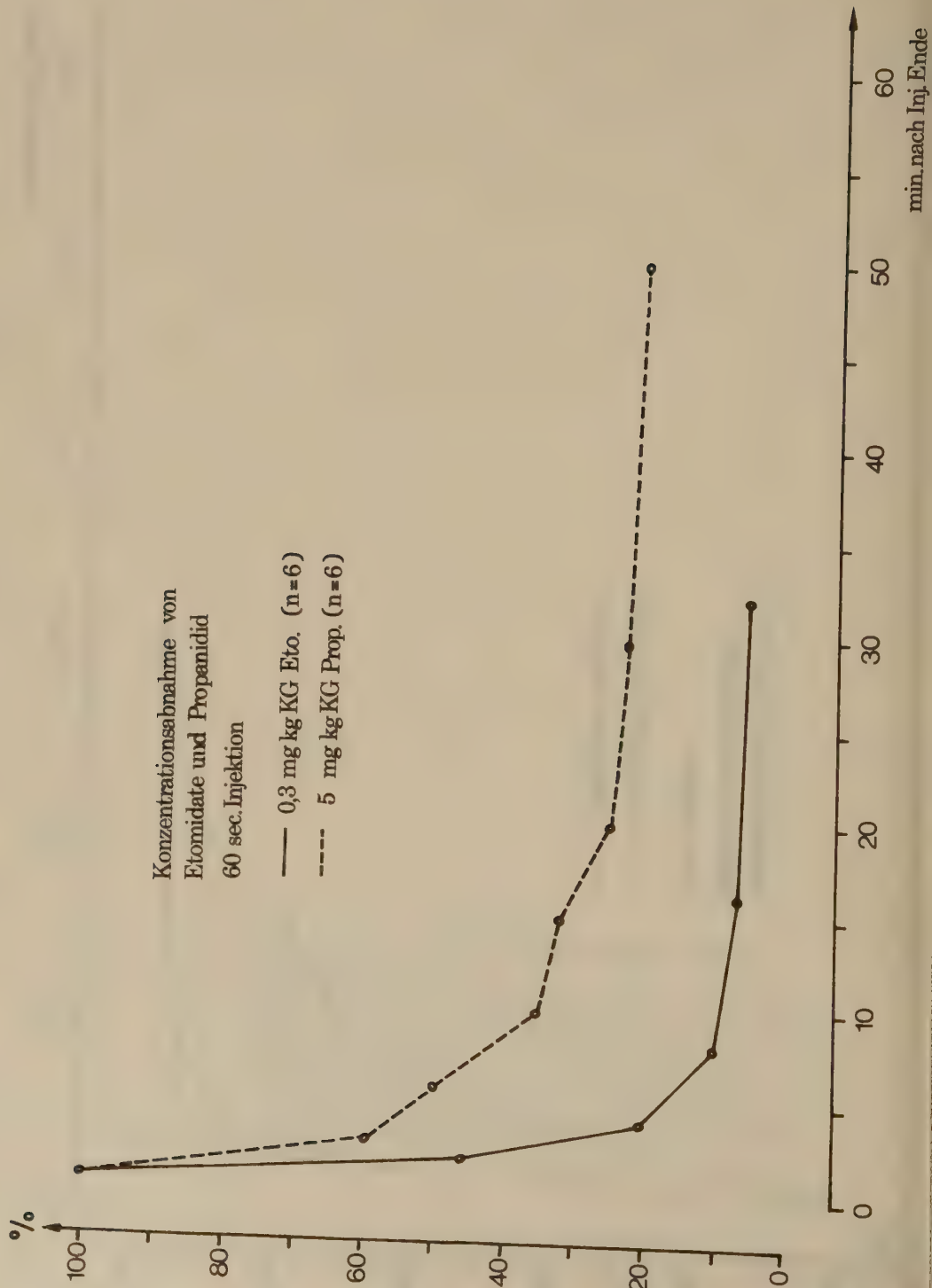
Abb. 8 und 9: Vergleich der Konzentrationsabnahme zweier Kurznarkotika:

Da 5 mg/kg KG Propanidid etwa die narkotische Wirkung wie 0,3 mg/kg KG Etomidate zeigt, wurde die Mittelwertskurve aus einer früheren Versuchsreihe (2) zum Vergleich herangezogen. Die Werte sind in % des 1. Min. Wertes aufgetragen.



Konzentrationsabnahme von
Etomidate und Propanidid
60 sec. Injektion

— 0,3 mg kg KG Eto. (n=6)
- - - 5 mg kg KG Prop. (n=6)



Ganz besonders möchte ich mich bei
Herrn Professor Doenicke für die Über-
lassung des Themas und für seine wertvol-
len Anregungen bedanken.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Paul Janssen
für seine Gastfreundschaft und den Mitar-
beitern der Firma Janssen, den Herren
J. Wynants, R. Woestenborghs und J. Heykants
für ihre liebenswürdige Unterstützung meinen
Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 16.8.1950 wurde ich als Sohn des
Facharztes für Innere Krankheiten
Dr. Hans Löffler und seiner Ehefrau Lydia,
geb. Gerstmair, in München geboren.

- 1956-1960 Besuch der Volksschule in
München Obermenzing
- 1960-1969 Besuch des Rupprechtgymnasiums
in München
- 1969 Abitur
- 1969-1970 Studium der allg. Naturwissen-
schaften in München
- 1970-1976 Studium der Medizin in der
Ludwig-Maximilians-Universität
in München
- 1971 Vorphysikum
- 1973 Physikum
- 1976 Staatsexamen

Seit Sept. 1976 als Medizinalassistent im
Krankenhaus München-Harlaching tätig.

